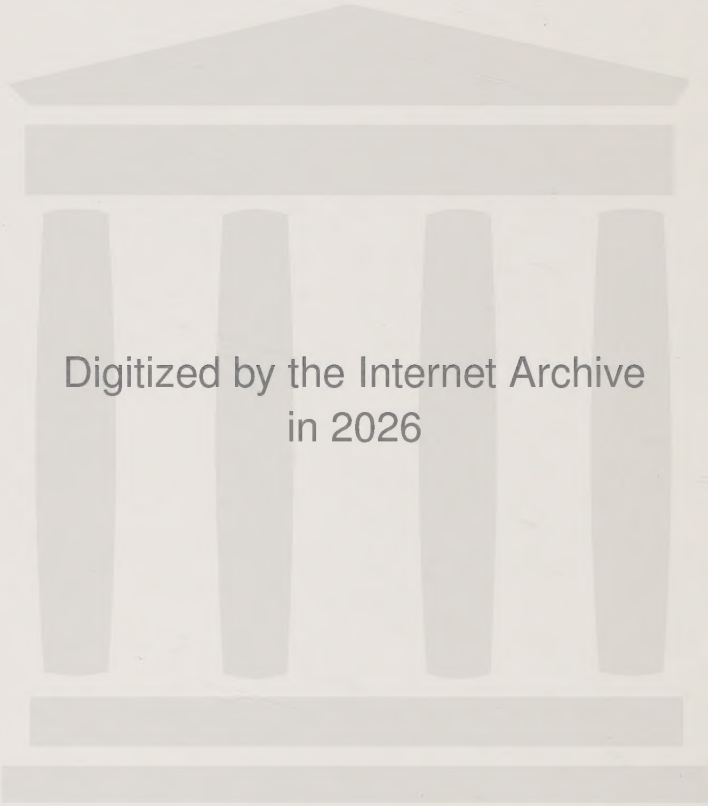


**Resorptionsstudien
an
isolierten Dünndarmabschnitten
mit Hilfe der
vasculären Perfusion**

Vorgelegt
von
Norbert Kromer
aus
Nürnberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. F.P. GALL

Resorptionsstudien
an
isolierten Dünndarmabschnitten
mit Hilfe der
vasculären Perfusion

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Norbert Kromer
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Priv.-Doz. Dr. B. Husemann
Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall
Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.1980

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1. Material und Methode
 - 1.1. Operationstechnik
 - 1.2. Versuchsaufbau
 - 1.3. Perfusionslösung
 - 1.4. Resorptionslösung
 - 1.5. Versuchsablauf
 - 1.6. Beobachtungen während der Versuche
 - 1.7. Meßgrößen und ihre Bestimmung
2. Ergebnisse
 - 2.1. Ergebnisse zur Resorption von Cholesterin
 - 2.2. Ergebnisse zur Resorption von Triglyzeriden
 - 2.3. Ergebnisse zur Resorption von Harnstoff
 - 2.4. Ergebnisse zur Resorption von Harnsäure
 - 2.5. Ergebnisse zur Resorption von GPT und GOT
 - 2.6. Ergebnisse zur Resorption von Vit A
 - 2.7. Ergebnisse zur Resorption von Carotin
 - 2.8. Ergebnisse zur Resorption von Vit B12
3. Diskussion
 - 3.1. Diskussion der Methodik
 - 3.1.1. Allgemeine Methoden zum Studium der Darmresorption
 - 3.1.2. Die extrakorporale vasculäre Perfusion und ihre Probleme
 - 3.1.3. Reproduzierbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse
 - 3.2. Diskussion der Ergebnisse
 - 3.2.1. Cholesterin und Neutralfett
 - 3.2.2. Harnstoff und Harnsäure
 - 3.2.3. GPT und GOT
 - 3.2.4. Vit A, Vit B12, Carotin
4. Zusammenfassung
5. Literaturverzeichnis

Die chirurgische Therapie von Adipositas und Hyperlipidämie ist zu einem wichtigen therapeutischen Hilfsmittel in der Hand des Chirurgen geworden. Ausgedehnte Dünndarmresektionen führen zu einer Malabsorption und so zu einem teilweise dramatischen Gewichtsverlust des Patienten. Eine möglichst genaue Resorptionstopographie des Dünndarmes ist daher von wesentlicher Bedeutung.

Die extrakorporale vasculäre Perfusion von isolierten Dünndarmsegmenten ist zwar eine in- vitro Methode, scheint aber geeignet, in- vivo Bedingungen am besten nachzuahmen. Die durch diese Methode erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Arbeit dargelegt.

1. MATERIAL UND METHODE

1.1. OPERATIONSTECHNIK

Als Versuchstiere dienten zufällig ausgewählte Bastardhunde. Ihr Gewicht lag zwischen 25 kg und 55 kg, größtenteils bei ca. 30 kg.

Die nüchternen Hunde wurden in Trapanal - Lysthenon¹ - Narkose operiert. Durch einen Medianschnitt wurde die Bauchhöhle eröffnet und ein geeigneter Darmabschnitt ausgesucht. Wir beschränkten uns darauf, eine Einteilung zu treffen in oberer (proximales Jejunum), mittlerer (Übergang Jejunum - Ileum) und unterer (terminales Ileum) Dünndarm.

Die, den betreffenden Darmabschnitt versorgende, Mesenterialarterie wurde freipräpariert und an eine möglichst großlumige Metallkanüle angeschlossen.

Zuvor wurde dem Tier eine Dosis von 2 ml Liquemin² (= 10 000 USP - E) parenteral verabreicht, um eine Blutgerinnung in den Darmkapillaren nach der Kanülierung zu verhindern.

An die Kanüle wurde physiologische Kochsalzlösung angeschlossen, die auf 4° C abgekühlt war. Durch den Gebrauch der gekühlten Lösung erreichten wir eine Verlangsamung des Stoffwechsels des Darmes, mit dem Erfolg, daß der Darm die anoxämische Phase, im Durchschnitt 20 - 25 Minuten, wesentlich besser als vorher überstand.

Der Darmabschnitt, der durch die kanülierte Arterie versorgt war, erschien nach der Infusion milchig - weißlich. Von dem am besten versorgten Abschnitt wurde ein ca. 60 cm langes Stück herausgesucht und an beiden Enden abgeklemmt. Die abführende Mesenterialvene wurde durchtrennt, der Darmabschnitt mit seiner entsprechenden Gefäßversorgung freipräpariert und bis zum Anschluß an die Versuchsanordnung in einer Schüssel mit auf 4° C abgekühlter Kochsalzlösung aufbewahrt.

1. Byk Gulden Lomberg GmbH, Konstanz

2. Hoffmann - La Roche AG, Grenzach

Durch Punktieren der Vena cava inferior bzw. der Arteria femoralis wurde dem Hund das für den Versuch nötige Blut entnommen.

1.2. VERSUCHSAUFBAU

Die bei den Versuchen verwendete Apparatur zeigt als Schema-
zeichnung die Abb. 1

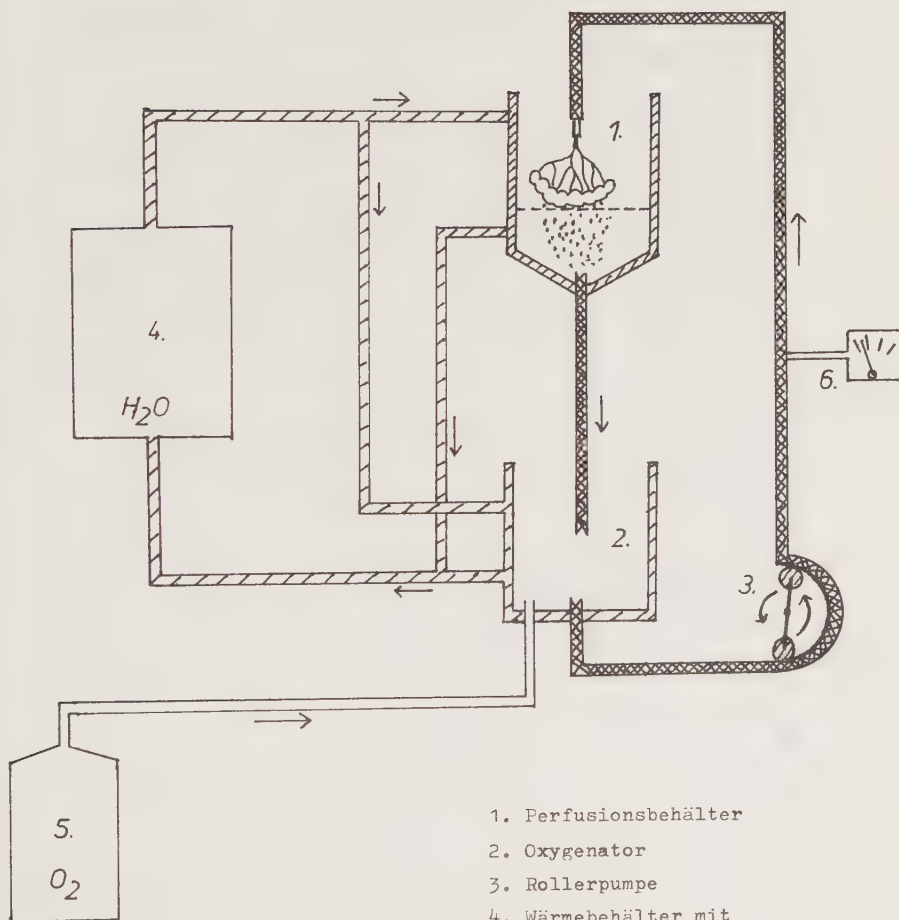


Abb. 1: Versuchsanordnung

Die Versuchsanordnung bildete ein geschlossenes System aus Oxygenator, Rollerpumpe und Perfusionsbehälter, die durch Silikonschläuche miteinander verbunden waren.

Im Perfusionsbehälter lag der kanülierte Darm, durch dessen Gefäße das Blut strömte.

Von dort aus gelangte das Blut in den Bubble - Flow - Oxygenator, die "Lunge" und das Blutreservoir unseres Systemes.

Hier erfolgte die Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff, der aus einer Flasche mit ca. 1 l/min zugeführt wurde.

Das "Herz" unseres Systemes bildete eine Rollerpumpe. Sie erzeugte einen pulsierenden Blutstrom, dessen Stärke durch Variieren der Umdrehungszahl zu beeinflussen war.

Diese drei Apparaturen waren durch Silikonschläuche miteinander verbunden, die so kurz wie möglich gehalten wurden. Dadurch verminderten wir die Reibungsfläche der Erythrozyten an der Wandung und damit die Hämolyse des Blutes.

In dieses System war im "arteriellen" Schenkel ein Druckmesser eingebaut.

Oxygenator und Perfusionsbehälter besaßen eine doppelte Wandung, durch die Wasser, das durch eine Umwälzpumpe in Umlauf und in einem Wärmebehälter auf 37° C gehalten wurde, floß.

Dadurch wurde sowohl das zirkulierende Blut, als auch der isolierte Darm annähernd auf Körpertemperatur gehalten, was den physiologischen Bedingungen entspricht.

1.3. PERFUSIONSLÖSUNG

Die Perfusionslösung bestand aus zwei Hauptkomponenten, die im Verhältnis 1:1 gemischt waren, autologes Hundeblut und pasteurisierte Plasma - Protein - Lösung¹.

Je nach Größe des Hundes erhielten wir 750 - 1000 ml Blut, dem beim Auffangen in Unterdruckflaschen 2 ml Liquemin² (= 10 000 USP - E) zugegeben wurden, um Gerinnungsvorgänge zu verhindern.

Zur Volumenvergrößerung der Perfusionsflüssigkeit verdünnten wir das Blut mit der Plasma - Protein - Lösung¹ (Hauptbestandteile: 4 g% Humanproteine, 3 g% Glucose). Das Gesamtvolumen lag demnach zwischen 1500 ml und 2000 ml Lösung.

Die Perfusionslösung war blutisoton, hatte jedoch eine geringere Viskosität als reines Blut. Der Hämatokritwert lag bei ca. 20 - 30 Vol.%.

1. Blutspendedienst des BRK, Wiesentheid

2. Hoffmann - La Roche AG, Grenzach

1.4. RESORPTIONSLÖSUNG

Bei unseren Versuchen wurde eine Lösung von breiiger Konsistenz verwendet, die sogenannte Berodiät¹. Diese Diät besteht aus drei Komponenten, die in Pulverform vorliegen und mit aqua bidest. zu einem Brei verrührt werden.

Durch diese drei Komponenten: Proteinkomponente P₁, Energiekomponente E und Mineralstoff - Vitamin - Komponente M₁, ist es möglich, die Zusammensetzung der Berodiät¹ in gewissen Grenzen zu variieren.

Wir verwendeten bei 12 Versuchen (Nr. 6,8 - 18) folgende Zusammensetzung:

Gesamtansatz: 90 ml

Proteine	14,15	g	Natrium	3	mval
Kohlehydrate	30,50	g	Chlorid	2,7	mval
davon Glucose	2,90	g	Kalium	63	mval
Fette	6,60	g	Kalzium	31,8	mval
Vit A	0,90	mg	Magnesium	14	mval
Vit B12	0,005	mg	Phosphat	31,5	mmol
Vit C	75	mg			

Tab. 1: Inhaltsbestandteile der Resorptionslösung

Bei 10 Versuchen (Nr. 5,7,19 - 26) betrug der Gesamtansatz nur noch 45 ml, so daß sich die Werte von Tab. 1 auf die Hälfte reduzierten.

Bei den Versuchen Nr. 21 - 26 gaben wir der Resorptionslösung noch 4 ml Hundegalle und jeweils den Dotter eines Frischeies bei, um dem Darm Cholesterin anzubieten.

1. Boehringer, Ingelheim

1.5. _VERSUCHSABLAUF

Nach dem Einbringen der Resorptionslösung in das Darmlumen und dem Abbinden der beiden Darmenden legten wir den Darm in den Perfusionsbehälter, unterbrachen die Kochsalzzufuhr und schlossen den Darm an den arteriellen Schenkel unseres Gefäßsystems an. Die Rollerpumpe versorgte das Präparat sofort mit der bereits gut durchmischten und auf 37° C vorgewärmten Perfusionslösung.

Wir stellten die Umdrehungsgeschwindigkeit der Pumpe so ein, daß der Druck im System nie über 100 mm Hg anstieg. Meist begannen wir mit ca. 14 U/min, was einem Durchlauf von ca. 70 ml pro Minute entspricht. Damit war eine ausreichende Versorgung des Darmes gewährleistet (30,55,26).

Der O₂ - Flow im Oxygenator wurde auf 1 l/min eingestellt. Um ein Austrocknen des Darmes zu vermeiden, wurde der Darm gegebenenfalls mit einigen Tropfen Elomel¹ beträufelt. Die Entnahme der Analysenproben der Perfusionslösung erfolgte mit 20 ml Einmal - Spritzen direkt aus dem Oxygenator. Die erste Probe wurde sofort nach dem Anschließen des Darmes entnommen, was wir dann als Nullwert definierten, die zweite Probe nach einer halben Stunde, dann nach einer, zwei, drei usw. Stunden.

Ein Versuch dauerte im Mittel vier Stunden, der Maximalwert lag bei sieben Stunden.

Das Volumen des Darminhaltes am Ende der Versuche wurde gemessen und wenn möglich seine Zusammensetzung bestimmt.

1. Boehringer, Mannheim

1.6. BEOBSACHTUNGEN WÄHREND DER VERSÜCHE

Nach einer, wenige Minuten dauernden, Erhöhung in der Anfangsphase, sank der Druck wieder ab und blieb über ca. 3 Stunden relativ konstant. Dann setzte eine stetige Drucksteigerung ein, der wir zum einen durch Senkung des Minutenvolumens und zum anderen medikamentös, durch Zugabe von Eupaverin forte¹ begegneten. Dieses Medikament diente zur Spasmolyse und führte zu einer Reduktion des Gefäßwiderstandes, was eine Drucksenkung bewirkte.

Etwa gleichzeitig mit dem Druckanstieg beobachteten wir eine Steigerung der Hämolyse, die, wenn sie einmal begonnen hatte, relativ rasch verlief.

Nach Anschluß an die Versuchsapparatur zeigte der Darm eine deutliche Gefäßzeichnung und eine hellrote Farbe. In den Kapillaren war teilweise sogar ein Pulsieren des Stromes der Perfusionslösung zu erkennen. Nach ca. 3 Stunden begannen makroskopisch erkennbare Veränderungen des Darmes. Er begann sich von den Enden her livide zu verfärben, wurde dann tiefblau bis schwarz, und man bemerkte einsetzenden Fäkaliengeruch.

Auffallend war die große Differenz im Volumen der Resorptionslösung zwischen Anfang und Ende eines Versuches. Der Darm enthielt am Ende manchmal bis zum 10-fachen seines Ausgangsvolumens. Wir führen das auf die Hyperosmolarität der Resorptionslösung zurück, wodurch Wasser aus der Perfusionslösung in den Darm diffundierte (64).

Das Problem der Nettoresorption von Wasser wird in den Studien von LEE und DUNCAN (35), sowie WEINER und GRIM (59) eingehend behandelt.

Die beschriebenen Phänomene: Druckanstieg, Hämolyse, livide Verfärbung und das Anschwellen des Darmes traten immer ungefähr gleichzeitig, nach etwa 3 Stunden auf. Das scheint darauf hinzuweisen, daß diese in einem direkten Zusammenhang stehen.

1. E. Merck AG, Darmstadt

Es erscheint aus diesen Gründen vernünftig, nur die Werte bis zu einer Versuchsdauer von 3 Stunden als unter physiologischen Bedingungen gewonnen zu betrachten.

1.7. MEßGRÖßEN UND IHRE BESTIMMUNG

Es wurden insgesamt 26 Versuche durchgeführt. Davon konnten 4 Versuche von vornherein wegen irregulärer Versuchsabläufe, wie z.B. von Beginn an auftretender starker Hämolyse oder verstopfter Darmkapillaren nicht ausgewertet werden. Bei den verbleibenden 22 Versuchen waren nicht bei jedem die Werte für alle gewünschten Parameter zu erhalten. Wie viele Perfusionen bei der Bestimmung der einzelnen Parameter jeweils ausgewertet werden konnten ist im Abschnitt 2. (Ergebnisse) im einzelnen angegeben.

In der vorliegenden Arbeit sind die Meßergebnisse von Cholesterin, Triglyzeriden, Harnstoff, Harnsäure, GOT, GPT, Vit A, Carotin und Vit B12 ausgewertet.

Die Bestimmung der ersten 6 Parameter erfolgte im Zentral-labor des Universitätskrankenhauses Erlangen, die Meßung von Vit A, Carotin und Vit B12 wurde von einem gewerblichen Labor¹ außerhalb der Universitätsklinik vorgenommen.

1. WILAB, Baiersdorf

2. E R G E B N I S S E

2.1. E R G E B N I S S E Z U R R E S O R P T I O N V O N C H O L E S T E R I N

Bei 19 der durchgeführten Versuche wurden die Cholesterinwerte bestimmt. Jeweils 6 Perfusionen betrafen den oberen und den mittleren, 7 Perfusionen den unteren Dünndarmabschnitt. Außerdem gaben wir bei 6 dieser Versuche (Nr. 21 - 26) der Resorptionslösung Cholesterin in Form eines Eigelbes und 4 ml Hundegalle bei.

Der Ausgangsspiegel des Cholesterins im Perfusat betrug zwischen 38 und 89 mg/ 100 ml. In keinem Darmabschnitt ist ein deutlicher Kurvenanstieg festzustellen (Abb. 2 Tab. 2). Die Cholesterinwerte im Perfusat blieben relativ konstant, was unseren Erwartungen entsprach, da die Resorptionslösung kein Cholesterin enthielt.

Auch bei Zugabe von Galle und Eigelb zeigt sich ein ähnliches Bild (Abb. 3 Tab. 3). Lediglich im oberen Dünndarmabschnitt kann man von einem leichten aber doch deutlichen Anstieg der Cholesterinwerte sprechen. Das scheint darauf hinzuweisen, daß dieser bei der Resorption von Cholesterin eine gewisse Rolle spielt und als hauptsächlichster Ort der Cholesterinresorption angenommen werden kann.

Zeit ---	0	0,5	1	2	3	4	5	6 (Std.)
Hund Nr.								
o	7	59	62	60	62	64	--	--
	11	41	40	42	44	41	50	--
	12	39	38	41	47	--	--	--
	13	70	71	76	75	73	--	--
	M	52,25	52,75	54,75	57	59,3		
m	10	50	45	45	48	51	45	--
	14	48	48	50	53	51	--	--
	15	38	40	41	42	45	64	--
	17	38	34	22	44	34	--	--
	M	43,5	41,7	39,5	46,7	45,2		
u	5	43	38	43	49	50	45	50
	6	37	41	38	37	42	38	--
	18	47	52	53	55	--	--	--
	19	60	63	63	66	66	68	67
	20	66	66	65	64	64	64	65
	M	50,6	52	52,4	54,2	55,5		92

Tab. 2: Cholesterinwerte ohne Gallezugabe (mg/100ml)

o = oberer Dünndarmabschnitt
m = mittlerer Dünndarmabschnitt
u = unterer Dünndarmabschnitt
M = Mittelwert

Zeit ---	0	0,5	1	2	3	4	5	6 (Std.)
Hund Nr.								
21	89	82	83	86	87	89	95	--
o 22	49	47	62	64	64	72	--	--
M	69	64,5	72,5	75	75,5			
23	45	43	47	45	48	--	--	--
m 25	60	55	57	50	51	48	45	43
M	52,5	49	52	47,5	49,5			
24	36	39	40	39	42	--	--	--
u 26	74	71	66	71	--	--	--	--
M	55	55	52	55				

Tab. 3: Cholesterinwerte mit Gallezugabe (mg/100ml)

o = oberer Dünndarmabschnitt
 m = mittlerer Dünndarmabschnitt
 u = unterer Dünndarmabschnitt
 M = Mittelwert

2.2. ERGEBNISSE ZUR RESORPTION VON TRIGLYZERIDEN

Für die Darstellung der Ergebnisse der Triglyzeridresorption konnten ebenfalls 19 Versuche ausgewertet werden. 6 Versuche mit oberen, 6 Versuche mit mittleren und 7 Versuche mit unteren Dünndarmabschnitten

Der Ausgangsspiegel der Neutralfettwerte bewegte sich zwischen 0 und 30 mg/ 100 ml. Ebenso wie bei den Cholesterinwerten wurde noch eine Unterscheidung getroffen zwischen Versuchen mit (Nr. 21 - 26) und ohne Zugabe.

Die Auswertung der Versuche ohne Gallezugabe (Abb. 4 Tab. 4) zeigt, daß praktisch in keinem der drei unterschiedlichen Darmabschnitte eine kontinuierliche Resorptionstätigkeit nachzuweisen ist. Es fällt auf, daß der Kurvenverlauf sehr unregelmäßig und die Schwankungsbreite der einzelnen Graphen (Abb. 4) relativ groß ist. Auf diese Tatsache und in diesem Zusammenhang auch auf die Meßgenauigkeit werde ich noch in der Diskussion zurückkommen.

Ein deutlich verschiedenes Bild ergibt sich bei den Versuchen mit Zugabe von ca. 4 ml Hundegalle (Abb. 5 Tab. 5).

Gegenüber Abb. 4 ist in allen drei Darmabschnitten ein deutlich verbessertes Resorptionsvermögen zu erkennen. Im unteren Darmabschnitt ist die Anstiegssteilheit der Mittelwertskurve zwar am stärksten ausgeprägt, doch reichen zwei Versuche nicht aus, um diesem Darmabschnitt eine Priorität bei der Triglyzeridresorption zuzusprechen.

Zeit --- Hund Nr.	0	0,5	1	2	3	4	5	6 (Std.)
7	14	17	20	26	21	17	--	--
11	0	0	0	5	0	0	--	--
a 12	0	4	0	0	--	--	--	--
13	9	9	5	0	12	--	--	--
M	5,75	7,5	6,25	7,75	11			
10	10	0	0	0	9	10	--	--
14	1	12	9	9	13	--	--	--
m 15	6	10	5	12	0	14	--	--
16	0	0	5	21	--	--	--	--
M	4,25	5,5	4,75	10,5	5,5			
5	3	0	14	0	0	0	8	11
6	10	12	0	0	4	9	--	--
u 18	0	0	8	4	--	--	--	--
19	16	15	21	15	22	31	17	7
20	17	9	13	8	14	14	13	21
M	9,2	7,2	11,2	5,4	10			

Tab. 4: Triglyzeridwerte ohne Gallezugabe (mg/100ml)

o = oberer Dünndarmabschnitt
m = mittlerer Dünndarmabschnitt
u = unterer Dünndarmabschnitt
M = Mittelwert

Zeit ---	0	0,5	1	2	3	4	5	6 (Std.)
Hund Nr.								
21	30	26	28	25	34	45	31	--
o 22	9	9	9	16	14	22	--	--
M	19,5	17,5	18,5	20,5	24			
23	13	14	19	18	23	--	--	--
m 25	0	0	0	0	9	10	14	16
M	6,5	7	9,5	9	16			
24	4	2	6	14	8	--	--	--
u 26	12	11	20	40	--	--	--	--
M	8	6,5	13	27				

Tab. 5: Triglyzeride mit Gallezugabe (mg/100ml)

o = oberer Darmabschnitt

m = mittlerer Darmabschnitt

u = unterer Darmabschnitt

M = Mittelwert

2.3. ERGEBNISSE ZUR RESORPTION VON HARNSTOFF

Zur Resorption von Harnstoff konnten 20 Versuche ausgewertet werden. Davon fanden statt: 6 Versuche mit oberem Dünndarmabschnitt und jeweils 7 mit mittlerem und unterem. Die Anfangswerte im Perfusat lagen zwischen 3 und 14 mg/ 100 ml. In allen 3 Darmabschnitten ist ein gleichmäßiger und deutlicher Abfall der Kurven erkennbar (Abb. 6 Tab. 6), die Konzentration von Harnstoff im Perfusat nimmt also beständig ab.

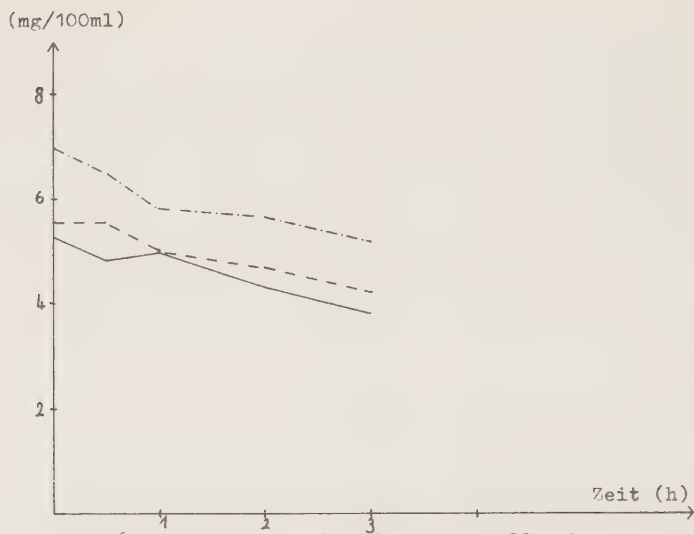
Harnstoff ist das Endprodukt des Protein- und Aminosäurestoffwechsels. Er wird über die Niere ausgeschieden und hat mit Resorptionsvorgängen im Darm nichts zu tun. Um die Abnahme der Konzentration im Perfusat erklären zu können, kommen daraufhin nur zwei Möglichkeiten in Betracht.

1. Eine Akkumulation in den Zellen.

Das erscheint jedoch unwahrscheinlich, da die Zelle Harnstoff nicht verwerten kann, ja ihn im Gegenteil im Zuge ihres Stoffwechsels an das Blut abgibt.

2. Ein Flux von Harnstoff in das Darmlumen.

Um diese Möglichkeit zu untersuchen, ließen wir vom Zentral-labor bei 8 Versuchen die einzelnen Komponenten der Resorptionslösung am Ende eines Versuches bestimmen. Tatsächlich betrug die Harnstoffkonzentration zwischen 3 und 5 mg/ 100 ml. Die anfängliche Resorptionslösung ist laut Herstellerangabe (9) absolut harnstofffrei. Harnstoff muß also im Zuge des Wasserflusses in das Darmlumen ebenfalls mit hineindiffundiert sein.



----- oberer Dünndarmabschnitt
 - - - - - mittlerer Dünndarmabschnitt
 - - - - - unterer Dünndarmabschnitt

Zeit --- Hund Nr.	0	0,5	1	2	3	4	5	6 (Std.)
7	3	3	3	2	3	--	--	--
11	8	7	9	8	7	5	--	--
12	7	7	5	5	--	--	--	--
o 13	4	3	4	3	3	--	--	--
21	7	7	6	6	4	3	1	--
22	3	2	3	2	2	3	--	--
M	5,33	4,83	5	4,33	3,8			
10	14	12,8	11	12	10	9	--	--
14	6	6	6	5	5	--	--	--
15	4	3	3	2,5	4	1	--	--
m 16	6	5	5	4	--	--	--	--
17	5	5	3	4	1	--	--	--
23	6	6	5	5	4	--	--	--
25	8	8	8	7	7	7	6	5
M	7	6,54	5,85	5,64	5,16			
5	3	3	3	3	3	2	1	--
6	7	7	6	5	5	3	--	--
18	5	5	5	4	--	--	--	--
u 19	9	9	8	8	7	6	6	2
20	4	4	4	3	2	2	2	1
24	6	6	4	5	4	--	--	--
26	5	5	5	5	--	--	--	--
M	5,57	5,57	5	4,7	4,2			

Tab. 6: Harnstoffwerte (mg/100ml)

o = oberer Dünndarmabschnitt

m = mittlerer Dünndarmabschnitt

u = unterer Dünndarmabschnitt

M = Mittelwert

2.4. ERGEBNISSE ZUR RESORPTION VON HARNSÄURE

Zur Bestimmung der Harnsäurekonzentration im Perfusat konnten 18 Versuche ausgewertet werden. 6 Versuche wurden mit oberen, 5 Versuche mit mittleren und 7 Versuche mit unteren Dünndarmabschnitten durchgeführt.

In allen drei Darmabschnitten ist ein deutlich ausgeprägter, beinahe identischer, Anstieg festzustellen (Abb. 7, Tab. 7). Nur beim unteren Darmabschnitt ist die Anstiegssteilheit etwas geringer.

Die Harnsäure ist das Endprodukt des Purinabbaus. Die von uns verwendete Resorptionslösung ist frei von Purinen (9).

Der Anstieg der Harnsäurekonzentration im Perfusat darf m. E. deshalb nicht im Zusammenhang mit der Resorptionstätigkeit des Darmes gesehen werden. Er ist vielmehr ein Ausdruck des Stoffwechsels des Darmes und ein Zeichen für Zelluntergang.

Die Menge der Harnsäurebildung ist ein Maß für den Abbau von Purinen (15). Es zeigt sich also, daß bereits vom Beginn der Versuche an ein langsamer aber stetiger Zellabbau stattfand.

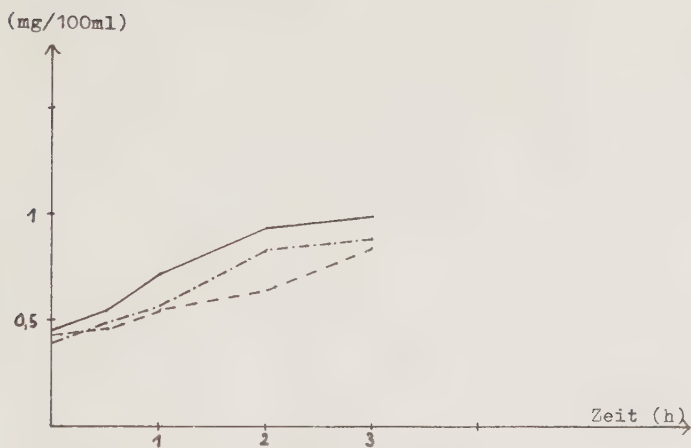


Abb. 7: Mittelwertgraphen der Harnsäurewerte

_____	oberer Dünndarmabschnitt
-----	mittlerer Dünndarmabschnitt
_____	unterer Dünndarmabschnitt

Zeit ---	0	0,5	1	2	3	4	5	6 (Std.)
Hund Nr.								
7	0,7	0,9	1,1	1,5	1,6	---	---	---
11	0,7	0,7	0,7	0,9	0,9	0,6	---	---
12	0,6	0,6	0,7	0,8	---	---	---	---
o 13	0,3	0,4	0,6	0,6	0,8	---	---	---
21	0,5	0,4	0,8	1	1	0,3	0,6	---
22	0,1	0,3	0,5	0,9	0,9	1,3	---	---
M	0,48	0,55	0,73	0,95	1,04			
14	0,4	0,3	0,5	0,5	0,5	---	---	---
16	0,3	0,5	0,6	0,7	---	---	---	---
m 17	0,7	0,9	0,6	1,3	1,2	---	---	---
23	0,5	0,5	0,8	1	1,3	---	---	---
25	0,1	0,3	0,4	0,8	0,6	0,9	0,9	0,9
M	0,4	0,5	0,58	0,86	0,9			
5	0,7	0,7	0,7	0,7	1	1	0,5	0,4
6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	---	---
18	0,4	0,5	0,4	0,4	---	---	---	---
u 19	0,5	0,5	0,7	0,8	1	1,1	1,1	0,2
20	0,4	0,5	0,7	0,8	1	1	1,3	0,8
24	0,3	0,4	0,3	0,5	0,6	---	---	---
26	0,2	0,2	0,4	0,7	---	---	---	---
M	0,44	0,48	0,54	0,65	0,86			

Tab. 7: Harnsäurewerte (mg/100ml)

o = oberer Dünndarmabschnitt
m = mittlerer Dünndarmabschnitt
u = unterer Dünndarmabschnitt
M = Mittelwert

2.5. ERGEBNISSE ZUR RESORPTION VON GPT UND GOT

19 Versuche konnten zur Darstellung der GPT - Konzentrationen (Glutamat - Pyruvat - Transaminase) und der GOT - Konzentrationen (Glutamat - Oxalacetat - Transaminase) ausgewertet werden, 5 mit oberen und jeweils 7 mit mittleren und unteren Dünndarmabschnitten. Eine Ausnahme bildet nur Hund 16 im mittleren Darmabschnitt, für den keine GPT - Werte angegeben wurden.

GPT und GOT sind beide Transaminasen und zellgebundene Enzyme. Die Auswertung der Versuche ergab zudem ähnliche Graphen für beide Enzyme. Aus diesen Gründen bietet es sich an, GPT und GOT gemeinsam zu erläutern.

Auffällig ist der starke Anstieg der Enzymkonzentrationen im Perfusat (Abb.8,9; Tab. 8,9).

Der obere Dünndarmabschnitt zeigt bei den Mittelwertkurven der GOT - Werte den steilsten Anstieg (Abb. 8). Bereits nach zwei Stunden hat hier die GOT- Konzentration im Perfusat fast den dreifachen Ausgangswert erreicht. Nicht ganz so steil verläuft der Anstieg der Kurven vom mittleren und unteren Darmabschnitt. Doch ist auch hier eine deutliche Erhöhung der Enzymkonzentration im Perfusat festzustellen.

Die Mittelwertkurven der GPT - Werte zeigen ein ähnliches Ergebnis (Abb. 9). Hier hat sich im oberen Dünndarmabschnitt die Konzentration nach drei Stunden verdreifacht, während der Anstieg bei den Versuchen mit mittleren und unteren Abschnitten flacher verläuft.

Vergleicht man die Kurven der GPT- und der GOT - Werte miteinander, so erkennt man, daß die GOT - Graphen insgesamt steiler verlaufen.

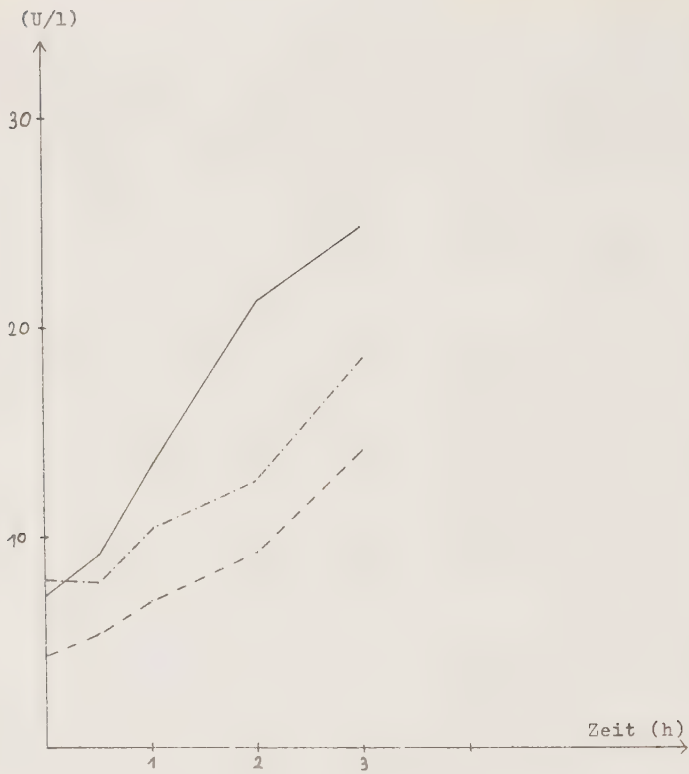


Abb. 8: Mittelwertgraphen der GOT-Werte

_____	oberer Dünndarmabschnitt
- - - - -	mittlerer Dünndarmabschnitt
- - - - -	unterer Dünndarmabschnitt

Zeit --- Hund Nr.	0	0,5	1	2	3	4	5	6 (Std.)
7	6	5,5	10	20,5	23	--	--	--
11	4	4	5	14	--	--	--	--
o 12	8	10	16	30	--	--	--	--
13	10,5	15,5	22	27	34,5	--	--	--
22	10	11	13,5	14,5	17	--	--	--
M	7,7	9,2	13,3	21,2	24,8			
10	4,5	5,5	8,5	8	18	30	--	--
14	6,5	6,5	9,5	16	26,5	--	--	--
15	10,5	10,5	13,5	13,5	14	14	--	--
m 16	7	4,5	16,5	--	--	--	--	--
17	8	8	4	18	26,5	--	--	--
23	15,5	15	15,5	12,5	--	--	--	--
25	5	5,5	6	8,5	7	6	6	6,5
M	8,1	7,9	10,5	12,7	18,4			
5	6	5	2,5	5	7,5	7,5	6	4,5
6	6,5	8	10	13	--	--	--	--
18	6	8,5	10,5	11	--	--	--	--
u 19	3,5	5	4,5	5,5	17	31,5	48	58
20	3,5	4,5	10	15,5	20,5	--	--	--
24	0,5	0	2	5,5	11,5	--	--	--
26	6,5	8	10	12	--	--	--	--
M	4,6	5,6	7,0	9,3	14,1			

Tab. 8: GOT - Werte (U/1)

o = oberer Dünndarmabschnitt
m = mittlerer Dünndarmabschnitt
u = unterer Dünndarmabschnitt
M = Mittelwert

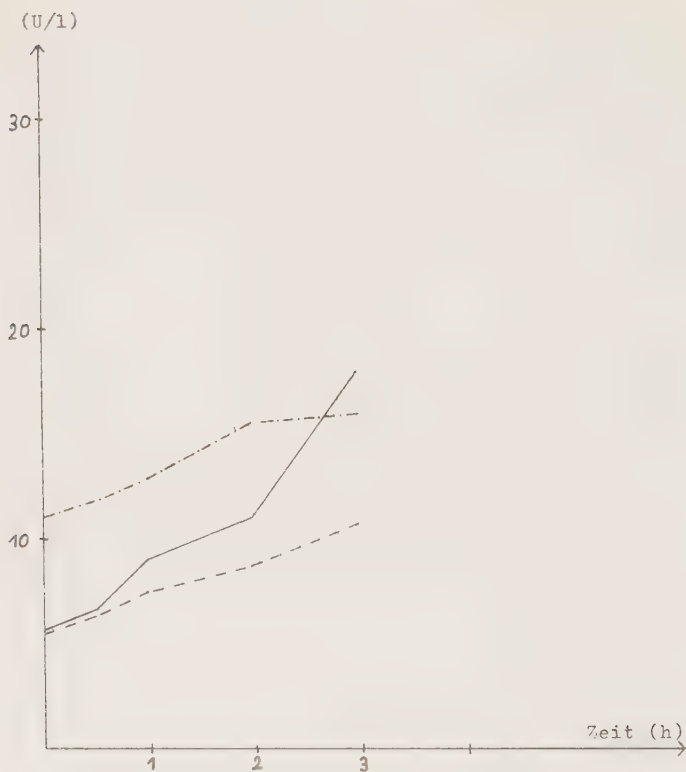


Abb. 9: Mittelwertgraphen der GPT-Werte

- oberer Dünndarmabschnitt
- · - · - · - · - · - mittlerer Dünndarmabschnitt
- - - - - unterer Dünndarmabschnitt

--- ---	0	0,5	1	2	3	4	5	6 (Std.)
1	4	3	6	8,5	12,5	--	--	--
2	1,5	3,5	8	10,5	--	--	--	--
3	7	9	8	9	--	--	--	--
4	5,5	6	6,5	10,5	14	17	20	--
5	10,5	11,5	17	16	27,5	18	--	--
6	5,7	6,6	8,1	10,9	12	--	--	--
7	11	11,5	11,5	12,5	13,5	13	--	--
8	27	25,5	22,5	31,5	32,5	--	--	--
9	6,5	11	9,5	--	--	--	--	--
10	--	--	--	--	--	--	--	--
11	4	4,5	5	7	8,5	--	--	--
12	14,5	14,5	17	20,5	--	--	--	--
13	11,5	11,5	12,5	13,5	14,5	12	13	--
14	11,5	11,5	12,5	13,5	14,5	--	--	--
15	4	4	8	5	3,5	1	--	--
16	4	2	1	0,5	--	--	--	--
17	14	16,5	19	18,5	--	--	--	--
18	5	6,5	6,5	8	14,5	11,5	12	11,5
19	5	5	4,5	5,5	13,5	--	--	--
20	3	5	4	7,5	12	--	--	--
21	4,5	6,5	10	16	--	--	--	--
M	5,6	6,5	7,6	8,7	10,2	--	--	--

Tab. 3: SPT - Werte (T/1)

c = oberer Standardabschnitt

m = mittlerer Standardabschnitt

u = unterer Standardabschnitt

M = Mittelwert

2.6. ERGEBNISSE ZUR RESORPTION VON VIT A

Zur Darstellung der Ergebnisse der Resorption von Vit A konnten 22 Versuche ausgewertet werden, 6 Versuche mit oberen und jeweils 8 Versuche mit mittleren und unteren Dünndarmabschnitten.

Es wurde darauf verzichtet getrennte Graphen für die Versuche mit und ohne Zugabe von Galle zu zeichnen. Nach in der Literatur (19,15,51) gefundenen Angaben wird Vit A sowohl in Gegenwart von Gallensäuren, als auch bei deren Fehlen gleich gut resorbiert.

Die Werte der Einzelgraphen (Tab. 10) sind selbst in gleichen Darmabschnitten sehr unterschiedlich, so daß fast überhaupt keine Gemeinsamkeiten zu erkennen sind.

Es ergibt sich in den meisten Fällen ein völlig unregelmäßiger, auf- und absteigender Kurvenverlauf. Dabei heben sich die Extremwerte der einzelnen Graphen zum Teil gegenseitig auf, so daß die Mittelwertkurve (Abb. 10) nicht so stark schwankt.

Eine Resorption von Vit A scheint in keinem der drei Dünndarmabschnitte stattgefunden zu haben, sondern alle drei Kurven pendeln mehr oder weniger stark in einem Bereich zwischen 325 und 234 ug/ 1000 ml.

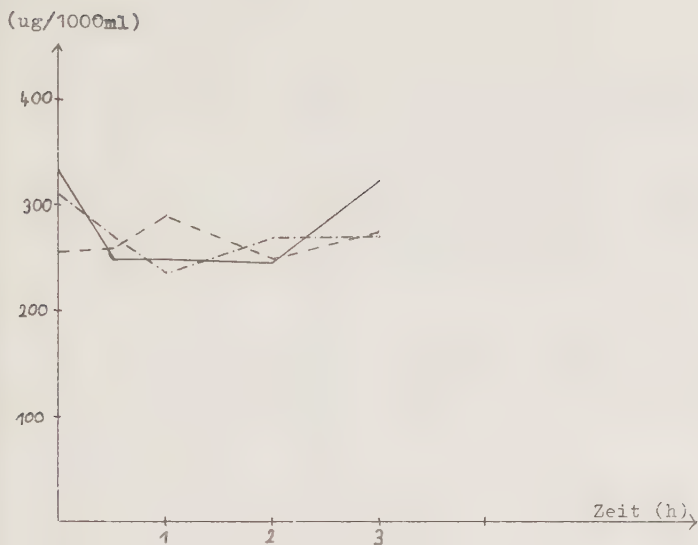


Abb. 10: Mittelwertgraphen der Vit A - Werte

— oberer Dünndarmabschnitt
- - - - - mittlerer Dünndarmabschnitt
- . - . - unterer Dünndarmabschnitt

Zeit ---	0	0,5	1	2	3	4	5	6 (Std.
Hund Nr.								
7	245	180	160	225	240	--	--	--
11	225	180	60	120	270	135	--	--
12	390	360	240	--	--	--	--	--
o 13	220	225	310	300	270	--	--	--
21	435	255	345	315	510	245	360	--
22	435	285	375	255	330	300	--	--
M	325	247	248	243	324			
8	430	390	460	300	330	--	--	--
10	195	180	105	120	150	255	--	--
14	240	140	90	210	230	--	--	--
15	300	390	270	210	285	180	--	--
m 16	270	245	200	330	--	--	--	--
17	420	300	330	450	270	--	--	--
23	275	245	210	330	390	--	--	--
25	330	270	210	180	225	210	175	260
M	307,5	270	234	266	268,6			
4	220	230	280	240	300	360	--	--
5	175	180	240	195	300	210	135	--
6	270	180	165	210	225	300	--	--
18	255	225	195	285	--	--	--	--
u 19	140	325	375	210	285	330	420	360
20	285	300	450	240	215	240	285	300
24	300	330	420	240	320	--	--	--
26	390	275	180	360	--	--	--	--
M	254	256	288	247	274			

Tab. 10: Vit A - Werte (ug/l)

o = oberer Dünndarmabschnitt
 m = mittlerer Dünndarmabschnitt
 u = unterer Dünndarmabschnitt
 M = Mittelwert

2.7. ERGEBNISSE ZUR RESORPTION VON CAROTIN

Zur Auswertung der Ergebnisse der Carotinresorption konnten 21 Versuche herangezogen werden, 6 mit oberen, 7 mit mittleren und 8 mit unteren Dünndarmabschnitten.

Die Resorptionslösung enthielt kein Carotin, so daß an sich keinerlei Resorptionstätigkeit zu erwarten gewesen wäre. Bei der Auswertung der einzelnen Versuche zeigte sich jedoch, daß sich die Carotinkonzentration im Perfusat während einer Perfusion änderte (Tab. 11).

Diese Konzentrationsänderungen verlaufen in keinem Darmabschnitt kontinuierlich, sondern unterliegen großen Schwankungen, wie es ähnlich bereits in der Auswertung von Vit A festgestellt wurde.

Aus dem Vergleich der Mittelwertgraphen (Abb. 11) läßt sich keinem Darmabschnitt eine besondere Qualifikation für die Carotinresorption zusprechen. Lediglich der untere Dünndarm weist eine kontinuierliche Konzentrationszunahme auf, was jedoch nicht unbedingt den Tatsachen entspricht, da hier 2 Versuche (Nr. 18 und 26, vgl. Tab. 11) bereits nach zwei Stunden abgebrochen werden mußten, und so der Mittelwertgraph nach der zweiten Stunde m.E. ein falsches Bild zeigt.

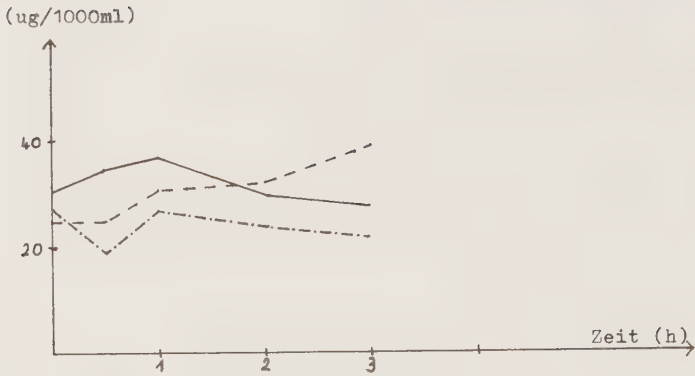


Abb. 11: Mittelwertgraphen der Carotinwerte

———— oberer Dünndarmabschnitt
- · - · - · - · - · - mittlerer Dünndarmabschnitt
- - - - - unterer Dünndarmabschnitt

Zeit ---	0	0,5	1	2	3	4	5	6 (Std.)
Hund Nr.								
o	7	38	52	82	50	40	--	--
	11	28	40	20	26	28	30	--
	12	40	45	25	--	--	--	--
	13	10	20	30	15	20	--	--
	21	34	27	25	25	29	24	27
	22	34	25	40	32	22	15	--
	M	30,66	34,8	37	29,6	27,8		
m	10	25	10	10	18	20	45	--
	14	40	20	30	20	25	--	--
	15	27	10	21	24	18	30	--
	16	23	10	45	20	--	--	--
	17	45	40	28	23	35	--	--
	23	27	20	32	25	22	--	--
	25	12	26	24	40	32	18	30
	M	28,4	19,4	27,1	24,3	21,7		
u	4	50	20	40	45	65	70	--
	5	22	26	10	26	34	15	27
	6	30	45	50	50	45	40	--
	18	20	10	50	32	--	--	--
	19	12	26	30	32	52	40	26
	20	28	20	12	17	18	34	40
	24	20	27	23	28	24	--	--
M	26	20	28	33	26	--	--	--
	M	25,2	25,2	31	32	39,6		

Tab. 11: Carotin - Werte (ug/l)

o = oberer Dünndarmabschnitt
m = mittlerer Dünndarmabschnitt
u = unterer Dünndarmabschnitt
M = Mittelwert

2.8. ERGEBNISSE ZUR RESORPTION VON VIT B12

20 Versuche konnten zur Darstellung der Ergebnisse bei der Resorption von Vit B12 ausgewertet werden. Davon wurden durchgeführt: 6 Versuche mit oberen und jeweils 7 Versuche mit mittleren und unteren Dünndarmabschnitten.

Die Ausgangswerte im Perfusat lagen zwischen 26 ng/ l (Hund 23) und 265 ng/ l (Hund 6) (Tab. 12). Sie zeigen also bereits eine sehr große individuelle Streubreite. In der Resorptionslösung befanden sich 5000 ng Vit B12 (9), was eine genügend große Menge darstellt, um in den einzelnen Darmabschnitten eine Resorptionstätigkeit des Darmes nachzuweisen.

Ebenso unterschiedlich wie die Ausgangskonzentration im Perfusat ist auch der Verlauf der einzelnen Graphen (Tab.12). Es läßt sich m.E. in keinem der 3 Darmsegmente ein geordneter und gleichmäßiger Kurvenverlauf erkennen. Diese Resultate erinnern stark an diejenigen, die wir bei Vit A und Carotin erhalten hatten.

Vergleicht man die Mittelwertkurven (Abb. 12), läßt sich erkennen, daß im oberen Abschnitt der Mittelwertgraph stetig ansteigt und nach drei Stunden um ca. 80 ng/ l höher als der Ausgangswert liegt. Der Verlauf der Mittelwertkurve des mittleren Abschnitts zeigt ebenfalls einen Anstieg bis zur zweiten Stunde. Danach fällt er steil ab, bis er bei der dritten Stunde ungefähr seinen Ausgangswert wieder erreicht.

Der Mittelwertgraph des unteren Darmabschnittes zeigt die geringsten Schwankungen und erreicht nach drei Stunden ebenfalls ungefähr seinen Ausgangswert.

Bei vorsichtigem Deuten dieser Kurvenverläufe könnte man annehmen, daß der obere und eventuell auch noch der mittlere Dünndarmabschnitt bei der Resorption von Vit B12 die Hauptrolle spielen.

Die Resorption von Vit B12 ist in vivo an die Anwesenheit des sogenannten Intrinsicfaktors gebunden (15). Dieser ist ein Glykoprotein und physiologischer Bestandteil des Magen-

saftes. Die Frage, wie trotz Fehlens dieses Intrinsicfaktors in unserer Resorptionslösung eine Resorption stattfinden konnte, und wie die großen Schwankungen der Vit B12 - Konzentration im Perfusat von Stunde zu Stunde zu erklären sind, bleibt noch offen.

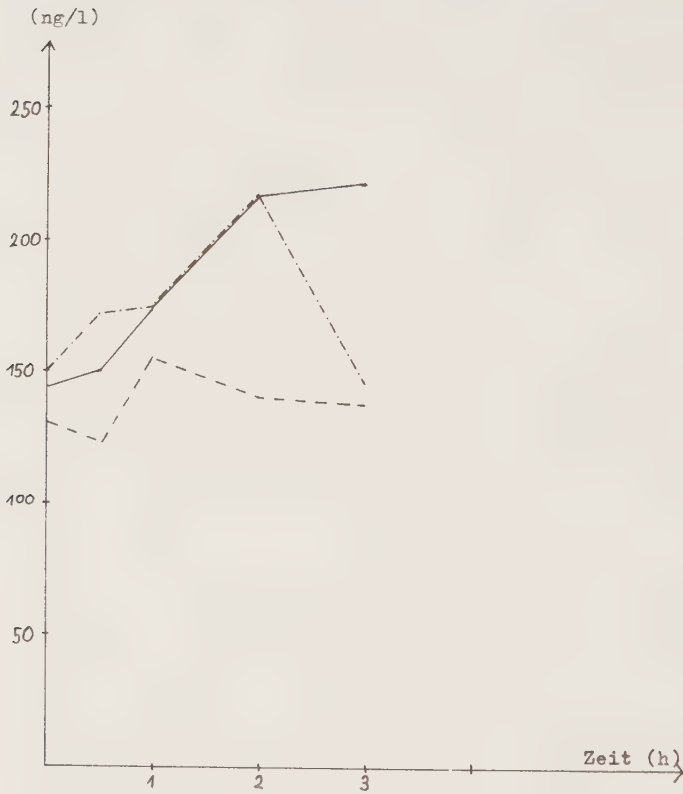


Abb. 12: Mittelwertgraphen der Vit B12 - Werte

- oberer Dünndarmabschnitt
- · - - - - - mittlerer Dünndarmabschnitt
- - - - - unterer Dünndarmabschnitt

Zeit ---	0	0,5	1	2	3	4	5	6 (Std.)
Hund Nr.								
7	115	109	145	158	155	--	--	--
11	150	155	156	250	185	250	--	--
12	135	160	162	--	--	--	--	--
o 13	245	225	265	295	270	--	--	--
21	165	155	160	162	195	170	185	--
22	54	100	150	220	300	182	--	--
M	144	151	173	217	221			
8	66	172	159	275	175	--	--	--
10	218	95	240	225	--	--	--	--
14	155	270	130	240	200	--	--	--
m 15	205	235	245	270	90	500	--	--
17	183	133	160	225	--	--	--	--
23	26	75	115	100	66	--	--	--
25	195	225	168	185	200	205	275	162
M	150	172	174	217	146			
4	92	81	84	58	84	84	--	--
5	103	115	122	130	216	158	200	--
6	265	160	175	188	155	175	--	--
u 19	175	170	188	205	205	221	221	251
20	132	118	125	120	145	175	180	180
24	56	105	260	145	108	--	--	--
26	118	115	139	--	--	--	--	--
M	132	123	156	141	138			

Tab. 12: Vit B12 - Werte (ng/l)

o = oberer Dünndarmabschnitt
m = mittlerer Dünndarmabschnitt
u = unterer Dünndarmabschnitt
M = Mittelwert

3. DISKUSSION

3.1. DISKUSSION DER METHODIK

3.1.1. ALLGEMEINE METHODEN ZUM STUDIUM DER DARMRESORPTION

Eine Vielzahl von Methoden zum Studium der Darmresorption wurde in den letzten Jahren entwickelt. Auf der einen Seite stehen die in- vivo Methoden und auf der anderen Seite die in- vitro Methoden. Beide haben Vor- und Nachteile, und je nach der Themenstellung der Arbeit muß man sich einer der beiden grundsätzlich verschiedenen Methoden bedienen. Die in den letzten Jahren gebräuchlichste und bekannteste in- vitro Methode ist die des umgestülpten isolierten Darmsackes nach WILSON und WISEMAN (61). Dabei werden isolierte Darmabschnitte umgestülpt, mit Flüssigkeit gefüllt und an beiden Enden abgebunden (60). Durch die Füllung werden die sich nun auf der Außenseite befindenden Villi der Mucosa gespreizt. Der ganze Darmsack befindet sich in einem fortlaufend von Sauerstoff durchperlten Bad, und durch die Spreizung werden alle Bezirke des isolierten Darmsackes ausreichend mit Sauerstoff versorgt. Das ist besonders wichtig für alle Resorptionsvorgänge, die vom oxydativen Stoffwechsel abhängig sind. Diese Methode bedeutet bereits einen Fortschritt gegenüber der 1949 von FISHER und PARSONS (23,24) angegebenen Methode. Der bei diesen nicht umgestülpte Darmabschnitt befindet sich ebenfalls in einem O_2 - gesättigten Bad. Durch das Darmlumen fließt die O_2 - gesättigte Resorptionslösung, die nach jedem Durchlauf mit O_2 angereichert und erneut durch das Darmlumen geschleust wird. Bei dieser Methode ist jedoch die O_2 - Versorgung geringer, als bei der von WILSON und WISEMAN verwendeten. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von isolierten Darmringen oder Gewebestücken (1,16). Dabei wird der Darm in kleine Abschnitte zerlegt und in eine Nährstofflösung gegeben.

Bei allen obigen Versuchsanordnungen wird entweder der Transport von Stoffen von der Mucosa-auf die Serosaseite oder die Akkumulation von Substanzen, die aktiv resorbiert werden, in den Darmepithelien gemessen.

Bei all den wichtigen Informationen, die man so gewann, wurde jedoch die Unzulänglichkeit dieser Versuchsanordnungen immer wieder kritisiert (28,62):

- Die Sauerstoffversorgung des Gewebes entspricht nicht den physiologischen Bedingungen. Die Resorptionsgeschwindigkeit nimmt sofort ab, wenn die Schleimhautzellen der Darmschlinge unter anaerobe Verhältnisse geraten, d.h. die Zellen keine verwertbare Energie erzeugen können (51). Außerdem ist eine ausreichende Oxygenierung entscheidend für die Lebensdauer eines Präparates (30,43).
- Bei der Umstülpung des Darmsackes kommt es zur Traumatisierung der empfindlichen Mucosaschichten (20).
- Der physiologische Weg des Stofftransportes von der Mucosaseite in das, in den Gefäßen fließende, Blut ist nicht eingehalten (28,33). Entweder müssen die Substanzen durch die ganze Dicke der Darmschleimhaut diffundieren, oder es kommt zur Akkumulation im Gewebe.

In den letzten Jahren scheint der Beweis erbracht worden zu sein (7,54), daß eine intakte Sauerstoffversorgung wesentlich für die Resorptionsvorgänge ist, so daß manche Autoren die Aussagekraft der durch die genannten Methoden gewonnenen Ergebnisse bezweifeln (25,62).

Diesen in- vitro Methoden stehen die in- vivo Methoden gegenüber. Sie werden sowohl an Tieren, als auch an Menschen durchgeführt. Eine der gebräuchlichsten Methoden ist die Untersuchung der Resorption in abgebundenen Darmsegmenten des anästhesierten Tieres.

Nach der Laparotomie wird eine Darmschlinge sorgfältig gespült und nach beiden Seiten abgebunden. In das abgebundene Darmstück wird darauf die Resorptionslösung injiziert.

Während des Versuchsverlaufes kann man durch Punktion Proben entnehmen und die gewünschten Parameter bestimmen (3,36). Außerdem wurde noch eine Vielzahl anderer in- vivo Methoden entwickelt, z.B. mit sogenannten Darmfisteln (Thissysche Fisteln) oder verschiedene Arten der Intubation bei Tier und Mensch (18,27). Die Möglichkeiten zum Studium der Fettresorption wurden von TURNER (58) in einer Zusammenstellung herausgebracht. Diese in- vivo Methoden entsprechen weitgehend den physiologischen Bedingungen, sind aber nicht brauchbar, wenn die Kenntnis gewisser Parameter gefordert wird, wie z.B. der Blutfluß in den Darmgefäßen (37), oder die Menge der Sekretion von Wasser und Verdauungssäften ins Lumen. Diese in- vivo Methoden finden auch keine Anwendung, wenn einige Faktoren ausgeschaltet werden sollen, z.B. nicht zu steuernde Variationen in Motilität und Passagegeschwindigkeit (10), humorale und nervale Einflüsse (32), Beeinflussungen durch andere Organe und die unsichere und inkonstante Lokalisation der Sonde bei der Intubationsmethode (13).

Um die Nachteile der oben erwähnten in- vitro Methoden und die nicht zu steuernden Einflüsse der in- vivo Methoden zu umgehen, wurde die Methode der extrakorporalen vasculären Perfusion entwickelt, die auch bei unseren Versuchen Anwendung fand.

3.1.2. DIE EXTRAKORPORALE VASCULÄRE PERFUSION UND IHRE PROBLEME

Diese Methode scheint am besten geeignet, um vielerlei Aspekte des Darmstoffwechsels zu studieren (28,30), besonders Absorptionsprozesse, Einfluß bzw. das Fehlen von Sekreten, die Wirkung verschiedener Medikamente und Gifte und elektrochemische und mechanische Aktivitäten des Darmes (28).

Diese Präparationsart wurde erstmals von CORNHIEIM 1899 (17) durchgeführt. Jedoch überschatteten technische Schwierigkeiten und ungenaue Ergebnisse diese Methode (21,44).

In den letzten Jahren hat sich, durch die Fortschritte in den chirurgischen Techniken und durch technische Verbesserungen an der Versuchsanordnung, das Interesse an diesen isolierten Perfusionen neu belebt. KAVIN et al. (33) erreichten 1967 eine Überlebenszeit bei Rattendünndärmen von 1 - 2 Stunden. HOHENLEITNER und SENIOR (30) gelang es, einen perfundierten Hundedünndarm mit einer entsprechenden Perfusionsflüssigkeit über 5 Stunden lebensfähig und stoffwechselaktiv zu erhalten. WINDMUELLER et al. und PARSONS (63,41) zeigten in ihren Experimenten, daß der isolierte Darm zumindest qualitativ in der Lage ist, alle wesentlichen Resorptionsvorgänge im Lumen und in der Mucosa zu vollziehen, und sie stellten die wichtigsten Vor- und Nachteile dieser Methode dar.

Ein exaktes und sorgfältiges operatives Vorgehen ist die Grundvoraussetzung für einen gelungenen Versuch. Die Ischämiezeit des isolierten Darmsegmentes muß so kurz wie möglich gehalten werden. In der Literatur finden sich Angaben, daß bereits nach 3 Minuten funktionelle Unregelmäßigkeiten auftreten (28), während andere Autoren bis zu 120 Minuten als tragbar bezeichnen (31,38).

Man muß sich auch darüber im klaren sein, daß keine exakte physiologische Umgebung vorliegt. Die Denervierung, das Fehlen endokriner Einflüsse und von Verdauungsssekreten, und die Lymphbahndurchtrennung schaffen Bedingungen, die z.B. die Absorptionsqualität durchaus beeinflussen können (28,62,43).

Durch das Fehlen der zentralen Innervation kann es zu un-normalem Gefäßwiderstand kommen. Serotonin und Histamin sind die bekannten Stimulatoren der intestinalen Motilität und wahrscheinlich auch für die initiale Drucksteigerung verantwortlich (30,47). Dieser Vasokonstriktion kann durch geringe Mengen von Norepinephrinen, bei Vorhandensein von Glucocorticoiden, begegnet werden (63). Wir gaben zur Spas-molyse, wie in Abschnitt 1.6. erwähnt, ein Papaverinderivat bei.

Als Perfusat verwendeten wir verdünntes autologes Hundeblut und schalteten damit unbekannte hormonelle Faktoren, die bei Benutzung von Fremdblut auftreten, aus.

Eine, nach entsprechend langer Versuchsdauer auftretende, allmähliche Drucksteigerung (30), die Transsudation ins Lumen (43), Ödeme und Hyperämie (20,39) und eine Hämolyse unterschiedlichen Ausmaßes (42) sind weiterhin zentrale Probleme, die bei dieser Versuchsanordnung auftreten.

Die Hämolyse ist in einem engen Zusammenhang mit der Trau-matisierung des Perfusats durch die Versuchsanordnung zu sehen (20). Die "Quetschung" der Erythrozyten durch die Rollerpumpe und die Anwendung eines Antifoamsprays¹ (46,22) sind hier zu berücksichtigen. Es scheint vorteilhaft zu sein, Silikonschläuche zu verwenden (50), da bei diesen die Reibung des Perfusats im Schlauchsystem am geringsten ist. Die Not-wendigkeit eines pulsatilen Blutstromes war lange Zeit um-stritten (4). Nach den Untersuchungen von GRENIER et al. (29) ist jedoch ein pulsatiler dem linearen Flow vorzuziehen, da beim pulsatilen ein höherer O₂ - Verbrauch und ein geringerer Gefäßwiderstand festgestellt wurden.

Wichtig ist es noch Kriterien aufzustellen, nach denen die Lebensfähigkeit des Darmes zu beurteilen ist. HOHENLEITNER (30) fordert z.B. folgende 3 Kriterien:

1. Motilität des Darmes
2. ein sichtbarer Unterschied in der Farbe des Perfusats im arteriellen und venösen Schenkel der Versuchsanordnung

1. Dow Corning Corporation, Midland, Michigan USA

3. chemisch, durch Messung der O_2 - und Glucose - Aufnahme und der Lactatproduktion.

Bei Ausfall aktiver Transportmechanismen, z.B. Absorption von Glucose, kommt es zu verstärkter Transsudation ins Lumen, eine Tatsache, die auch bei unseren Versuchen eindrucksvoll stattfand (vgl. Abschnitt 1.6.).

Da mit zunehmender Perfusionsdauer auch histologische Schäden zunehmen, scheint es gerechtfertigt, nur bis zur dritten Stunde intakte Stoffwechselverhältnisse anzunehmen.

Diesen Nachteilen und Problemen der vasculären isolierten Perfusionsmethode stehen auf der anderen Seite große Vorteile gegenüber, wie die Kontrollmöglichkeit der variablen Faktoren Flow, Druck, Passagegeschwindigkeit des Perfusates, laufende Kontrolle seiner Konzentration und keine Akkumulation von Substanzen in der Submucosa durch sofortigen Abtransport auf dem natürlichen Blutweg.

Wichtig gegenüber anderen Methoden ist die optimale O_2 - Versorgung auf physiologischem Wege, die immer ein Hauptkritikpunkt früherer in- vitro Versuche war.

Trotz aller bisherigen Verbesserungen ist auch diese Methode nur ein Versuch in- vivo Gegebenheiten in vitro nachzuvollziehen. Dabei treten die oben diskutierten Fehlerquellen auf, die bei der Betrachtung der gewonnenen Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Grundsätzlich ist jedoch diese Methode eine geeignete Möglichkeit um am Darm Resorptionsabläufe zu studieren und ihn über längere Zeit am Leben zu erhalten.

3.1.3. REPRODUZIERBARKEIT UND AUSSAGEKRAFT DER ERGEBNISSE

Die Reproduzierbarkeit der bei unseren Versuchen erhaltenen Ergebnisse war bei einigen Parametern nicht sehr groß. Vor allem die Ergebnisse der Resorptionsuntersuchungen bei den Vitaminen (Vit A, Vit B12, Provitamin Carotin) zeigten ein recht unterschiedliches Verhalten. Auch in der Literatur (20) wurde auf die große Streubreite der Ergebnisse bei verschiedenen Individuen hingewiesen. DUBOIS et al. (20) führten dies auf eine Anzahl nicht beherrschbarer Parameter zurück, z.B. unterschiedliche Verfassung der Versuchstiere, Dauer der Operation, Gewicht der Tiere und damit verbunden eine etwas unterschiedliche Darmlänge und vor allem Darmdicke.

Auch weicht die Resorptionstopographie zwischen einzelnen Tierarten und beim Menschen teilweise voneinander ab (23). So ist eine Übertragung der von uns gewonnenen Resorptionsergebnisse auf die Verhältnisse beim Menschen nur mit den nötigen Einschränkungen möglich.

3.2. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Substanzen, deren Konzentrationsverläufe während eines Versuchsablaufes untersucht wurden, kann man in vier Gruppen einteilen.

Die Gruppe I enthält Cholesterin und Triglyzeride und läßt sich unter dem Oberbegriff Lipide zusammenfassen.

Harnstoff und Harnsäure (Gruppe II) sind Stoffwechselendprodukte und harnpflichtige Substanzen.

GOT und GPT (Gruppe III) sind zellgebundene Enzyme und Transaminasen.

Die IV. Gruppe bilden die Vitamine A und B12 und das Provitamin Carotin.

3.2.1. CHOLESTERIN UND NEUTRALFETT

Cholesterin und Triglyzeride gehören beide zur großen Gruppe der Lipide. Cholesterin gehört zu den Isoprenderivaten, während die Triglyzeride den Fettsäurederivaten zuzurechnen sind (15). Daß beide Substanzen einer Familie angehören, läßt sich auch in gewissen Gemeinsamkeiten der Resorptionsvorgänge erkennen. Sie werden im Darmlumen, nach exogener Aufnahme, hydrolysiert und mit Hilfe von Gallensalzen, Phospholipiden und freien Fettsäuren in einer wasserlöslichen Form, den sogenannten Micellen, stabilisiert. Darauf erfolgt die Aufnahme in die Mucosazelle, ein erneuter biochemischer Umbau, und die Ausschleusung in das Lymph- oder Blutsystem. Es handelt sich hier um sehr spezifische Transportmechanismen, deren Komplexität zum Teil noch unbekannt ist. Zum genauen Studium der bisher bekannten und untersuchten Vorgänge möchte ich auf verschiedene Veröffentlichungen verweisen. TREADWELL und VAHOUNY (57) geben einen Überblick über die bis 1968 bekannten Fakten, die durch weitere Veröffentlichungen (19,11,48,12,14) ergänzt werden. Gemeinsam ist allen Arbeiten die Beschreibung der Anwesenheit von Gallensalzen, als Notwendigkeit für eine Resorptionstätigkeit.

Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen, daß bei den Versuchen ohne Zugabe von Galle (Abb. 4) praktisch keine Resorption festzustellen war.

Die Anwesenheit von Galle verbesserte bei den Triglyzeriden in allen drei Darmabschnitten die Resorptionskapazität erheblich (Abb. 5), bei Cholesterin ist nur im oberen Darmabschnitt eine erhöhte Resorptionsfähigkeit erkennbar. In der Literatur (57,53,12) werden das untere Duodenum und das Jejunum als Ort der Lipidresorption beim Menschen angegeben. Mit Erreichen des Treitz'schen Bandes (34) ist der Speisebrei fettfrei. Diese Angaben stimmen mit unseren Ergebnissen bei der Cholesterinresorption überein, nicht jedoch bei der Triglyzeridresorption. Hier fanden wir eine Resorptionstätigkeit in allen drei Dünndarmabschnitten vor. Das würde bedeuten, daß beim Hund in vitro der gesamte Dünndarm zur Triglyzeridresorption befähigt ist.

Irgendwelche Resorptionsunterschiede in vivo beim Hund sind daher anscheinend nur von der Zeit abhängig, die gebraucht wird, um Triglyzeride in Lösung zu bringen; die Resorption kann dann an jedem beliebigen Ort des Dünndarmes stattfinden.

Zu klären ist noch das Problem der Meßgenauigkeit, das in Abschnitt 2.2. angesprochen wurde. Die Konzentrationswerte in unserem Perfusat erreichen größtenteils nicht einmal die Hälfte der als Normalmeßbereich vom Zentrallabor angegebenen Werte. Sie liegen also sehr weit außerhalb des Normalbereiches, auf den die Testmethoden abgestimmt sind. Es erscheint deshalb, nach Rücksprache mit dem Zentrallabor, möglich, daß die computergemessenen Ergebnisse nicht unbedingt der tatsächlichen Konzentration entsprechen, sondern eine mehr oder weniger große Fehlerbreite aufweisen.

3.2.2. HARNSTOFF UND HARNSÄURE

Harnstoff und Harnsäure werden, sobald ihre Konzentration die Nierenschwelle überschreitet, mit dem Urin ausgeschieden. Beide Stoffe sind in unserer Resorptionslösung nicht enthalten. Trotzdem kam es im Laufe eines Versuches zu Änderungen ihrer Konzentration im Perfusat. Das bedeutet, daß es sich bei den Konzentrationsänderungen beider Substanzen um stoffwechselbedingte Vorgänge handelt, die nicht direkt im Zusammenhang mit Resorptionsvorgängen des Darmes zu sehen sind.

In Abschnitt 2.3. wurde angesprochen, daß die Resorptionslösung am Ende eines Versuches harnstoffhaltig war, obwohl diese am Anfang absolut harnstofffrei war. Außerdem nahm die Konzentration im Perfusat mit zunehmender Versuchsdauer ständig ab. Es hat demnach ein Transport von Harnstoff in das Darmlumen stattgefunden. Dies scheint im Zusammenhang mit dem H_2O - Reflux ins Lumen geschehen zu sein, da Harnstoff ein relativ kleines Molekül und sehr gut wasserlöslich ist. Auf das Problem der Transsudation ins Lumen wird in der Literatur (35,59,19) vielfach hingewiesen. Die H_2O - Resorption ist ein Nettotransport, d.h. sie findet in beiden Richtungen statt, wobei in vivo der Flux Lumen $\rightarrow$ Blut überwiegt. Der Wassertransport verläuft ausschließlich in Richtung des osmotischen Gradienten und wird demnach durch die Konzentrationen der osmotisch wirksamen Substanzen gesteuert. Ebenso ist die Geschwindigkeit der Resorption direkt konzentrationsabhängig (19). Es war uns leider nicht möglich die Osmolarität des Perfusates zu bestimmen, um zu diesem Thema genauere Aussagen machen zu können. Fest steht, daß die Konzentrationen der osmotisch aktiven Substanzen im Darmlumen (Resorptionslösung) wesentlich höher als im Perfusat gewesen sein mußten, denn nur so ist die starke Zunahme des Volumens des Darminhaltes zu erklären (vgl. Abschnitt 1.6.).

3.2.3. GPT UND GOT

Die Transaminasen GOT (Glutamat - Oxalacetat - Transaminase) und GPT (Glutamat - Pyruvat - Transaminase) sind Enzyme von Transaminierungsreaktionen und als solche zellgebunden. Ihre Aktivität im Serum ist normalerweise sehr gering und nur bei Gewebsschädigung und Zelluntergang stark erhöht (15). Diese Transaminasen sind in den Zellen aller Organe, besonders reichlich in Leber und Herzmuskel vorhanden. Die GPT kommt vorwiegend in der Leber, GOT in der Muskulatur, so z.B. auch in den Zellen der Muskelschichten des Darmes vor. Bei Schädigung der Muskelzellen mit Untergang von Myofibrillen kommt es zum Übertritt von Enzymen in das Blut (15). So gelangten bei uns GOT und GPT durch Untergang der Zellen des Darmes in das Perfusat.

Der steilere Anstieg der GOT - Konzentration (vgl. Abschnitt 2.5.) ist damit zu erklären, daß mehr GOT als GPT in den Zellen der Darmmuskulatur vorhanden ist.

Die starke Erhöhung der Konzentrationen der beiden Transaminasen im Perfusat hat mit der Resorptionsfähigkeit der einzelnen Dünndarmabschnitte direkt nichts zu tun. Sie ist vielmehr, wie schon die Steigerung der Harnsäurekonzentration (vgl. Abschnitt 2.4.), ein Anzeichen für den, von Anfang an stattfindenden, Zellzerfall, was m.E. die Aussagekraft aller unserer Ergebnisse beeinflussen kann.

3.2.4. VIT A, VIT B12, CAROTIN

Bei der Auswertung der Resorptionsergebnisse der Parameter der IV. Gruppe traten zum Teil ganz überraschende Ergebnisse auf.

Die Resorptionsuntersuchungen bei Vit A brachten als Ergebnis, daß die einzelnen Kurvenverläufe sehr unregelmäßig waren. Der Vergleich der Mittelwertkurven (Abb. 10) zeigte in keinem der drei Darmsegmente nach drei Stunden eine deutlich höhere Konzentration als den Ausgangswert an. Man muß also annehmen, daß in keinem Abschnitt eine Resorption stattgefunden hat. Nach in der Literatur gefundenen Angaben wird die proximale Hälfte des Dünndarmes (10) als Ort der Resorption von Vit A vermutet. Nach unseren Versuchen kann diese Annahme nicht unterstützt werden.

Die Ergebnisse der Resorption von Carotin sind ebenfalls erstaunlich. Obwohl der Resorptionslösung kein Carotin zugesetzt war, konnte trotzdem eine lebhafte Änderung der Carotinkonzentrationen im Perfusat registriert werden. Beim Betrachten der Mittelwertkurven könnte man dem unteren Darmabschnitt sogar die Hauptrolle bei der Carotinresorption zuerkennen.

Vit B12 wird nach den ausgewerteten Ergebnissen hauptsächlich im oberen Dünndarmabschnitt resorbiert. Das steht im Gegensatz zu dem in der Literatur (52) für den Menschen angegebenen Resorptionsort. Der aktive Prozeß der Vit B12 - Aufnahme findet hiernach in den mittleren und distalen Teilen des Ileum statt und nur in Anwesenheit des sogenannten Intrinsicfaktors (vgl. Abschnitt 2.8.). Obwohl bei unseren Versuchen dieses Glykoprotein nicht beigegeben wurde, scheint aber trotzdem eine Resorptionstätigkeit stattgefunden zu haben.

Diese teilweise erstaunlichen Ergebnisse und die extremen Schwankungen der einzelnen Graphen berechtigen, wie schon bei den Neutralfetten und Cholesterin (vgl. Abschnitt 3.2.1.), zu der Frage nach der Meßgenauigkeit der bei der Konzentrationsmessung verwendeten Methode.

Die Konzentrationen von Vit A und Vit B12 liegen am untersten Rand, zum Teil auch bereits außerhalb des Normbereiches. Die Werte von Carotin erreichen nur 1/100 - 1/5 des vom Labor für die genaue Messung angegebenen Bereiches (vgl. Tab. 13).

	gemessene Konzentration (Mittelwert)	Normalbereich
Vit A	234 - 325 ug/l	200 - 1000 ug/l
Vit B12	123 - 221 ng/l	200 - 900 ng/l
Carotin	19,4 - 39,6 ug/l	200 - 2000 ug/l

Tab. 13: Vergleich der Mittelwertkonzentrationen
zum Normalbereich

Durch diese Tatsache ist eine exakte Meßgenauigkeit nicht mehr gegeben. Die gemessenen Werte schwanken innerhalb einer spezifischen Fehlerbreite. Dies scheint m.E. die Begründung für die unregelmäßigen auf- und abspringenden Kurvenverläufe zu sein.

So sind die Ergebnisse der Resorption von Vit A, Vit B12 und Carotin mit Vorsicht zu betrachten, und eine Übertragung auf die Verhältnisse beim Menschen ist, wenn überhaupt, nur mit entsprechenden Einschränkungen möglich.

4. ZUSAMMENFASSUNG

- Nach der Methode der vasculären Perfusion wurden an 26 isolierten Hundedünndarmabschnitten Resorptionsstudien in vitro durchgeführt.
- Der Dünndarm wurde eingeteilt in die Abschnitte oberer, mittlerer und unterer, und es wurde versucht mögliche Resorptionsunterschiede zwischen den einzelnen Segmenten zu erkennen.
- Die vorliegende Arbeit gibt Bericht über diese Versuche, die dabei aufgetretenen Schwierigkeiten und die erhaltenen Ergebnisse.
- Die Konzentrationsänderungen von 9 Parametern wurden im Laufe eines Versuches gemessen und die Werte in Diagrammen festgehalten.
- Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:
 - 1. Cholesterin : Resorption vorwiegend in der proximalen Dünndarmhälfte
 - 2. Triglyzeride: Resorption in allen drei Darmabschnitten vorhanden, Resorptionsunterschiede zu wenig ausgeprägt
 - 3. Harnstoff : Keine Frage der Resorption, sondern des Stoffwechsels; gleichmäßige Abnahme der Konzentration im Perfusat
 - 4. Harnsäure : Auch eine Frage des Stoffwechsels; gleichmäßige Zunahme der Konzentration bei allen drei Darmsegmenten
 - 5. GOT : GOT- und GPT- Konzentration nahm in
 - 6. GPT : allen drei Abschnitten steil zu; direkter Hinweis auf den Zellzerfall
 - 7. Vit A : Keine Resorptionsunterschiede feststellbar
 - 8. Carotin : Keine ausgeprägten Resorptionsunterschiede zu erkennen
 - 9. Vit B12 : Resorption vorwiegend in proximaler Dünndarmhälfte

5. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Agar, W.T., Hird, F.J.R., Siddhu, G.S., "The uptake of amino acids by the intestine", Biochem. Biophys. Acta 14, S. 80, 1954
2. Angelkort, B. et al., "Charakteristische strömungsdynamische Einflüsse auf die Schädigung ACD- antikoagulierten Blutes in künstlichen Kreisläufen", Verl. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, S. 823 ff, 1974
3. Atkinson, R.M., Parsons, B.J., Smyth, D.H., "The intestinal absorption of glucose", J. Physiol. 135, S. 581 ff, 1957
4. Austen, W.G., Hammond, G.L., Mc Laughlin, E.D., "Small bowel blood flow in vivo and in vitro", Amer. J. Surg. 113, S. 124 ff, 1967
5. Austen, W.G., Mc Laughlin, E.D., "In vitro small bowel perfusion", Surg. Forum 16, S. 359 ff, 1965
6. Ballinger, W.F.II, Christy, I.G., Ashly, W.B., "Autotransplantation of the small intestine: the effect of denervation", Surg. 52, S. 151 ff, 1962
7. Bennett, C.S., "The uptake of oleic acid by rat small intestine: a comparison of methodologies", J. Lipid. Res. 12, S. 43 ff, 1971
8. Bernstein, E., Gleason, L.R., "Factors influencing hemolysis with roller pumps",
9. Berodiät^R V, Boehringer, Ingelheim
10. Booth, C.C., "Effect of location along the small intestine on absorption of nutrients", Handbook of Physiol. Sect. 6 Vol. 3, S. 1518 ff, 1968
11. Borgström, B., "Fat digestion and absorption", Biomembranes, 4 B, S. 555 ff, 1974

12. Borgström, B., "Studies on intestinal cholesterol absorption in the human", J. clin. Invest. 39, S. 809, 1960
13. Borgström, B., Dahlquist, A., Lundh, G., Sjövall, J., "Studies of Intestinal Digestion and Absorption in the human", J. clin. Invest. 36, S. 1521 ff, 1957
14. Brindley, D.N., "The intracellular phase of fat absorption", Biomembranes 4B, S. 621, 1974
15. Buddecke, E., "Grundriss der Biochemie", Walter De Gruyter Verlag, Berlin - New York 1974
16. Burston, D., Addison, J.M., Matthews, D.M., "Uptake of dipeptides containing basic and acidic amino acids by rat small intestine in vitro", Clin. Sci. 43, S. 823, 1972
17. Cohnheim, O., "Versuche am isolierten überlebenden Dünndarm", Z. Biol. 38, S. 419 ff, 1899
18. Cook, G.C., Snook, C.R., "Site of glucose absorption from the Intestine of Zambian African subjects", Am. J. Clin. Nutr. 27, S. 91, 1974
19. Davenport, H.W., "Physiologie der Verdauung", F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 1971
20. Dubois, R.S., Vaughan, G.D., Roy, C.C., "Isolated rat small intestine with intact circulation", In: Organ Perfusion and Preservation, edited by J.C. Norman, 863. Appleton - Century - Crofts, New York, 1968
21. Embley, E.H., Martin, C.J., "The action of anesthetic quantities of chloroform upon the blood vessels of the bowl and kidney; with an account of an artificial circulation apparatus", J. Physiol. Lond. 32, S. 147 ff, 1905
22. Ferbers, E.W., Kirklin, J.W., Rochester, M.D., "Studies of Hemolysis with a plastic - sheet Bubble Oxygenator", J. Thor. Surg. 36, S. 23 ff, 1958

23. Fisher, R.B., Parsons, D.S., "A preparation of surviving rat small intestine for the study of absorption", J. Physiol. 110, S. 36, 1949
24. Fisher, R.B., Parsons, D.S., "Glucose absorption from surviving rat small intestine", J. Physiol. 110, S. 281, 1950
25. Förster, H., Menzel, B., "Untersuchung der intestinalen Glucoseresorption bei künstlich erhöhter Blutglucosekonzentration", Z. Ernährungswiss. 11, S. 10, 1972
26. Geber, W.F., "Quantitative measurement of blood flow in various areas of small and large intestine", Am. J. Physiol. 198, S. 985 f, 1960
27. Gray, G.M., Ingelfinger, F.J., "Intestinal absorption of sucrose in man: the site of hydrolysis and absorption", J. Clin. Invest. 44, S. 390, 1965
28. Grenier, J.F., Dauchel, J., Eloy, M.R., "Extracorporeal Perfusion of Excised Canine Small Bowel Segments", Digestion 10, S. 82 ff, 1974
29. Grenier, J.F., Wony, P., Kachelhoffer, J., Barth, A.M., Baruthio, F., Clavert, A., Weiss, A.G., "Les perfusions d'intestin isolé chez le chien. Mise au point d'une technique. Son intérêt", C. R. Soc. Biol. 161, S. 2624 ff, 1967
30. Hohenleitner, F.J., Senior, J.R., "Metabolism of canine small intestine vascularly perfused in vitro", J. appl. Physiol. 1, S. 119 ff, 1969
31. Holmes, J.H., Yeh, S.D.J., Winawer, S.J., Kawano, N., Fortner, J.G., "Absorption studies in canine jejunal allografts", Am. Surg. 174, S. 101, 1971
32. Johnson, P.C., "Autoregulation of intestinal blood flow", Am. J. Physiol. 199, S. 311 ff, 1960

33. Kavin, H., Levin, N.W., Stanley M.M., "Isolated perfused rat small bowel technic, studies of viability, glucose absorption", J. appl. Physiol. 22, S. 604 ff, 1967
34. Keidel, W.D., "Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975
35. Lee, J.S., Duncan, K.M., "Lymphatic and venous transport of water from rat jejunum: a vascular perfusion study", Gastroenterology, 54, S. 559 ff, 1968
36. Levinson, R.A., Englert, E. jr., "Small intestinal absorption of simple sugars and water in the cat", Experimentia 26, S. 262, 1970
37. Lichtenstein, B., Winne, D., "The influence of blood flow on the absorption of 3 - O - methylglucose from the jejunum of the rat", Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 279, S. 153, 1973
38. Lillehei, R.C., Idezuki, Y., Feemster, J.A., Dietzman, R.H., Kelly, W.D., Merkel, F.K., Goetz, F.C., Lyons, G.W., Manax, W.G., "Transplantation of stomach, intestine and pancreas: experimental and clinical observations", Surg. 62, S. 721, 1967
39. Öhnell, R., "The artificially perfused mammalian intestine as a useful preparation for studying intestinal absorption", J. Cell. Comp. Physiol. 13, S. 155, 1939
40. Parsons, D.S., "Methods for investigation of intestinal absorption", Handbook of Physiology, Section 6, Alimentary Canal, Vol. III, 1177, Williams and Wilkins, Baltimore 1968
41. Parsons D.S., "Some properties of a preparation of rat colon perfused in vitro through the vascular bed", J. Physiol. Lond. 217, S. 641 ff, 1971

42. Parsons, D.S., Powis, G., "Some properties of a preparation of rat colon perfused in vitro through the vascular bed", *J. Physiol.* 217, S. 641, 1971
43. Roese, H.F., "Methoden zum Studium der Physiologie und Pharmakologie des künstlich durchbluteten Säugetierdarmes", *Pflügers Arch.* 226, S. 171, 1930
44. Roese, H.F., "Über das Minutenvolumen und den Gaswechsel des künstlich durchbluteten Säugetierdarmes", *Pflügers Arch.* 226, S. 171 ff, 1930
45. Ruiz, I.O., Uchida, H., Schultz, L.S., Lillihai, R.C., "Problems in absorption and immunosuppression after entire intestinal allotransplantation", *Am. J. Surg.* 123, S. 297, 1972
46. Rygg, J.H., "Studies in extracorporeal circulation", *Fatls Farlag*, Kopenhagen, Aarhus, Odense, 1973
47. Scott, J.B., Dabney, J.M., "Relation of gut motility to blood flow in the ileum of the dog", *Circulation Res.* 15, Suppl. I, S. 234 ff, 1965
48. Senior, J.R., "Intestinal absorptions of fats", *J. Lipid Research* 5, S. 495, 1964
49. Sladen, G.E., "Perfusion studies in relation to intestinal absorption", *Gut* 9, S. 624 ff, 1968
50. Stewart J.W., Sturridge, M.D., "Hemolysis caused by tuhing in extracorporeal circulation", *Lancet* 1, S. 340, 1959
51. Straub, B.F., "Biochemie", *Verlag der ungarischen Akademie der Wissenschaften*, 1963
52. Strauss, E.W., Wilson, T.H., "Factors controlling B12 - uptake by intestinal sacs in vitro", *Am. J. Physiol.* 198, S. 103, 1960

53. Swell, L., Trout, E.C., Hopper, J.R., Field, H.,
Treadwell, C.R., "Mechanism of cholesterol absorption",
J. Biol. Chem. 233, S. 49, 1958
54. Sylven, C., "Influence of blood supply on lipid uptake
from micellar solutions by the rat small intestine",
Biochem. Biophys. Acta 203, S. 365 ff, 1970
55. Texter, E.C., "Small intestinal blood flow", Am. J.
Digest. Diseases 8, S. 587, 1963
56. Toledo - Pereyra, L.H., Simmons, R.L., Narjorian, J.S.,
"Absorption of carbohydrates and vitamins in the pre-
served and transplanted small intestine", Am. J. Surg.
129, S. 192 ff, 1975
57. Treadwell, C.R., Vahouny, G.V., "Cholesterol absorption",
Handbook of Physiology, Sect. 6, Vol. III, S. 1407,
Williams and Wilkins, Baltimore, 1968
58. Turner, D.A., "The absorption, transport and deposition
of fat: application of a new method for the determi-
nation of J^{131} - lipid - activity in dogs and man",
Am. J. Digest. Dis., V. 3, S. 594, 1958
59. Weiner, D.E., Grim, E., "Kinetics of distribution of
 D_2O in canine intestinal tissues", Am. J. Physiol. 211,
S. 600 ff, 1966
60. Wilson, T.H., "Intestinal Absorption", Saunders, Phila-
delphia, 1962
61. Wilson, T.H., Wiseman, G., "The use of sacs of everted
small intestine for the study of the transference of
substances from the mucosal to the serosal surface",
J. Physiol. 123, S. 116 ff, 1954

62. Windmueller, H.G., Spaeth, A.E., "Fat transport and lymph and plasma lipoprotein biosynthesis by isolated intestine", J. Lipid Research 13, S. 92 ff, 1972
63. Windmueller, H.G., Spaeth, A.E., Sanotte, C.E., "Vascular perfusion of the isolated rat gut: norepinephrine and glucocorticoid requirement", Am. J. Physiol. 218, S. 197 ff, 1970
64. Winne, D., "Der Einfluß der Durchblutung auf die Wasser- und Salzresorption im Jejunum der Ratte", Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 265, S. 425 ff, 1970

Herrn Prof. Dr. med. F. P. GALL, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen, danke ich dafür, daß ich an seiner Klinik die, zu dieser Arbeit notwendigen, tierexperimentellen Versuche durchführen durfte.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Priv. Doz. OA Dr. med. B. HUSEMANN für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung und die Erteilung von Ratschlägen bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. med. B. MROZEK danke ich vielfach für seine maßgebliche Beteiligung am operativen Teil der Experimente.

Herrn Dr. med. H. SCHULZ und Herrn Dr. med. H. ZIRNGIEBL danke ich für ihre Hilfe bei der praktischen Versuchsdurchführung.

Herzlich bedanke ich mich bei Herrn H. KRAUS vom Stoffwechsellabor, der uns durch seine ausgezeichneten Hinweise und seine tatkräftige Unterstützung bei der technischen Durchführung der Versuche hilfreich zur Seite stand.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch dem gesamten Personal des Tierstalles für seine Hilfe beim Umgang mit den Versuchstieren und den Vorbereitungen für die Operationen.

LEBENS LAUF

Ich, Norbert Franz KROMER, wurde am 25.11.1954 als erstes Kind des Werkzeugmachermeisters Manfred KROMER und seiner Ehefrau Margarete, geb. HILDWEIN, Hausfrau, in Nürnberg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule Kronach von September 1960 bis Juli 1964 trat ich in das Kaspar-Zeuß-Gymnasium Kronach über, an dem ich im Juni 1973 das Abitur des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges ablegte.

Vom 1.Juli 1973 bis 30.Juni 1975 leistete ich Wehrdienst bei der Bundeswehr.

Seit 1.Mai 1975 studiere ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Zahnmedizin.

Nach dem 5.Semester legte ich im August 1977 das Physikum ab.

Am 10.Juni 1980 beendete ich mein Studium mit dem Abschluß des Staatsexamens.

